

D Höhren

Düsseldorf 1976

Aus der Klinischen Abteilung des Diabetes-Forschungs-
instituts an der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. F.A. Gries

Untersuchungen zur Insulinempfindlichkeit des Glucose-
stoffwechsels menschlicher Adipozyten.



Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan

vorgelegt von

Der Medizinischen Fakultät

Diethard Löhren

Der Universität Düsseldorf

1975

Prof. Dr. H. Gries

Korreferent

Prof. Dr. H. Gries

aus der Klinischen Abteilung des Kaiser-Karls-Hospitals
Institut für die Erforschung der Tuberkulose
Kaiser-Wilhelms-Str. 10, 1. A. Stock.

Untersuchungen zur Pathogenität der Tuberkulose
erfolgreich abgeschlossen.



Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der Zeitschrift
für Bakteriologie und Supplemente veröffentlicht.

Verlag: J. B. Hirsch
Berlin, 1905

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. v. Harnack

Referent

gez.: Prof. Dr. Gries

Koreferent

gez.: Prof. Dr. Solbach

Meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Patientengut	2
C. Versuchsablauf	2
1. Fettgewebsentnahme	2
2. Gewebspräparation	3
3. Fettzellisolierung und Fettzelldurchmesser- bestimmung	3
4. Hauptinkubation	3
5. Bezugssystem	5
6. Reagentien	5
D. Ergebnisse	7
1. Insulineffekt	7
2. Glucosekonzentrationseffekt	7
3. Insulineffekt bei unterschiedlichen Glucose- konzentrationen	8
E. Besprechung	9
F. Literaturverzeichnis	13 - 15
G. Tabellen	16 - 19
H. Abbildungen	

Einleitung

Fettleibigkeit, Folge eines Mißverhältnisses zwischen Energiezufuhr und -verbrauch, gewinnt als Begleiterscheinung eines hohen Lebensstandards vornehmlich in den hochentwickelten Ländern an Bedeutung. Erhöhte Neigung zu metabolischen Entgleisungen, die insbesondere den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel betreffen und in deren Gefolge eine vermehrte Anfälligkeit zu degenerativen Gefäßerkrankungen, unterstreichen die klinische Relevanz der Adipositas.

Die Notwendigkeit, den Stoffwechsel menschlichen Fettgewebes und seine Regulation zu untersuchen, wird von GRIES (1970) betont. In der vorliegenden Arbeit werden am Modell der menschlichen Fettzelle sowohl des Normgewichtigen als auch des Adipösen folgende Untersuchungen durchgeführt: Die Wirkung des Insulins, die Wirkung steigender Glucosekonzentrationen und die Wirkung des Insulins bei unterschiedlichen Glucosekonzentrationen auf den Glucosemetabolismus des Adipocyten.

Patientengut

Normalkollektiv:

Zur Untersuchung kamen acht freiwillige Versuchspersonen (sieben männlich und eine weiblich) im Alter von 21 bis 43 Jahren, deren relatives Körpergewicht (Broca-Index) 86 % bis 107 % betrug. Ein manifester Diabetes mellitus wurde anamnestisch ausgeschlossen.

Adipöse:

Das Kollektiv der Fettsüchtigen bestand aus 13 ambulanten Patienten (acht weiblich und fünf männlich) im Alter von 16 bis 39 Jahren, deren relatives Körpergewicht (Broca-Index) zwischen 130 % und > 220 % lag. Ein manifester Diabetes mellitus wurde anamnestisch und blutchemisch ausgeschlossen. Von diesen 13 Personen hatten vier eine Stunde vor Versuchsbeginn 50 g Glucose oral erhalten und wurden ausschließlich zur Bestimmung des Glucosekonzentrationseffektes verwandt, während vier weitere nur zur Bestimmung des Insulin-effektes verwandt wurden.

Versuchsablauf

1. Fettgewebsentnahme:

Bis auf die genannten vier Patienten waren alle Versuchspersonen nüchtern. Alle hatten vor dem Eingriff geruht. Gewebs-

proben von 1-2 g wurden in Lokalanästhesie aus der Subcutis des linken unteren Quadranten des Abdomens schonend herauspräpariert und sofort in ein Gefäß mit KRB-Puffer überführt. Die Temperatur des Puffers betrug 37°C.

2. Gewebspräparation:

Sofort nach dem Transport wurde das Gewebe im KRB-Puffer gewaschen und vorsichtig zu bindegewebsarmen Stückchen von etwa 20-30 mg präpariert. Diese wurden mithilfe eines Siebes mit KRB-Puffer abgespült und im KRB-Puffer, der mit 4 g% Humanalbumin und 100 mg% Glucose angereichert wurde, 30 Minuten lang im Warburg-Apparat bei 37°C vorinkubiert (Schüttelfrequenz 80/min). Während der Vorinkubation wurde 10 min. lang mit Carbogen begast.

3. Fettzellisolierung und Fettzelldurchmesserbestimmung:

Ein Teil des Gewebes wurde zu freien Fettzellen aufgearbeitet. Etwa 50 mg Gewebe wurden mit 3 ml KRB-Albuminpuffer und 10 mg Collagenase 60 min. lang bei 37°C inkubiert. Grobe Bindegewebsreste wurden entfernt, die Fettzellsuspension in einem Zentrifugenröhrchen 30 sec. lang zentrifugiert. Die Färbung der Zellkerne erfolgte mit Methylenblau und dauerte 30 Minuten lang. Ein aliquoter Teil der Fettzellsuspension wurde auf einen silikonisierten Objektträger gebracht und mikroskopisch der Durchmesser von 100 Fettzellen bestimmt. Hieraus wurde der mittlere Fettzelldurchmesser berechnet (ZINDER et al. 1967).

4. Hauptinkubation:

Zur Hauptinkubation wurden Packard-Plastik-Szintillationsgefäße

verwendet, die mit einem Wieland-Stopfen versehen wurden.

Unter dem Stopfen befand sich eine Plastikkappe zur Aufnahme von Hyamin. In jedes Gefäß wurden Fettstückchen von ca. 40-80 mg übergeführt. Das Inkubationsmedium bestand aus KRB-Albuminpuffer, dessen Insulin- bzw. Glucosekonzentration wie folgt verändert wurde:

1. Bei gleichbleibender Glucosekonzentration von 100 mg% wurden dem Puffer jeweils 6,25 μ E/ml, 50 μ E/ml und 400 μ E/ml Insulin zugesetzt. Der Kontrollwert enthielt kein Insulin.
2. Der KRB-Albuminpuffer enthielt 50 mg/100 ml, 400 mg/100 ml, 800 mg/100 ml und 1600 mg/100 ml Glucose.
3. Ein gesonderter Ansatz enthielt 800 mg/100 ml Glucose + 400 μ E/ml Insulin.

Grundsätzlich wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Im Inkubationsmedium befand sich 1-¹⁴C-Glucose, deren Aktivität 57 ml/mmol betrug. Die Konzentration an radioaktiv markierter Glucose war der an nicht markierter Glucose proportional.

Die Hauptinkubation dauerte 60 Minuten. Sie erfolgte bei 37°C im Warburg-Schüttelapparat bei einer Schüttelfrequenz von etwa 80/min. Zu Beginn der Hauptinkubation wurde jeder Ansatz mit Carbogen begast, alsdann luftdicht verschlossen. Unmittelbar vor Ablauf der Hauptinkubation wurden 0,3 ml Hyamin in das Plastikkäppchen gegeben; damit wurde das entstandene CO₂ absorbiert. Die Hauptinkubation wurde durch Zusatz von 0,2 ml 5 n H₂SO₄ zum KRB-Puffer beendet. Die Absorption des CO₂

beanspruchte 90 Minuten (CUPPY et al. 1963).

Fettgewebe und Inkubationsmedium wurden in Chloroform-methanol-Lösung nach FOLCH et al. (1957) übergeführt. Je ein Aliquot des gereinigten Extraktes wurde zur Bestimmung der ^{14}C -Gesamtlipide (STEINKE et al. 1963), der Esterfettsäuren (ANTONIS et al. 1965) und der freien ^{14}C -Fettsäuren verwandt (STEINER et al. 1964, 1966). Nach Zusatz von 15 ml Szintillationsflüssigkeit wurden die Aktivitäten des $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$, der ^{14}C -Gesamtlipide und der freien ^{14}C -Fettsäuren im Packard-Tricarb-Szintillation-Spectrometer gemessen, die Esterfettsäuren wurden im Autoanalyzer bestimmt.

5. Bezugssystem:

Die Fettzelldurchmesser wurden wie oben beschrieben bestimmt, auf Normalverteilung geprüft und das durchschnittliche Zellvolumen sowie die Fettzellzahl/mmol Esterfettsäuren wurden berechnet. Die Stoffwechselaktivität, die zunächst in μg Glucoseeinbau/mmol EFS ausgedrückt wurde, konnte somit auf 10^5 Zellen bezogen werden.

6. Reagentien:

a.

Inkubationsmedium Krebs-Ringer-Bicarbonat-Puffer, modifiziert nach UMBREIT (1957) (20 ml 4,5 % NaCl, 0,8 ml 5,75 % KCl, 0,3 ml 8,08 % CaCl_2 , 0,2 ml 19,1 % MgSO_4 , 0,2 ml 10,55 % KH_2PO_4 , Aqua bidest. ad 109 ml, dazu 21 ml 1,37 NaH CO_3 -Lösung). Der Puffer wurde 20 min. mit Carbogen begast und mit einem pH-Meter auf pH 7,4 eingestellt.

Dem Puffer wurden 4 g% Humanalbumin, einem Teil derselben Zusätze wie oben beschrieben, zugesetzt. Der Puffer wurde jeweils am Versuchstage frisch hergestellt.

b.

D-1-¹⁴C-Glucose, 57 m Ci/mmol, The Radiochemical Centre, Amersham.

c.

Kristallines Humanalbumin, "reinst", Behringwerke, Marburg.

d.

Glucose, pro analysi, reinst für die Bakteriologie, Merck, Darmstadt.

e.

Kristallines Insulin, Hoechst, 27 IE/mg.

f.

Collagenase aus Clostridium histolyticum, Worthington, Biochemical Corporation Freehold, N.J. USA.

g.

Scintillationsflüssigkeit 10 g PPO und 0,6 g POPOP wurden in 230 ml Äthanol gelöst. Dazu wurde Toluol ad 2000 ml gegeben.

E r g e b n i s s e

I.) Insulineffekt

Den Insulineffekt auf den Stoffwechsel menschlicher Fettzellen zeigen die Abbildungen 1 und 2. CO_2 -Bildung und Lipidsynthese sind 10-fach größer als die Fettsäurenfraktion.

Der basale Glucoseumsatz ist bei Adipösen ($n = 9$) höher ($3,468 \pm 0,79$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$) als bei Normgewichtigen ($n = 8$) ($2,372 \pm 0,591$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Tabelle I zeigt den Anteil von CO_2 , Gesamtlipiden und Fettsäuren in Prozent des Gesamtumsatzes sowohl basal als auch unter Stimulation mit 400 μE Insulin/ml. Während bei Normgewichtigen unter Basalbedingungen 54 % $\pm$ 16 % des Glucoseumsatzes auf die CO_2 -Bildung und 45 % $\pm$ 8 % auf die Lipidsynthese entfallen, werden bei Adipösen 33 % $\pm$ 5 % für die CO_2 -Bildung und 64 % $\pm$ 17 % für die Lipidsynthese verwandt. Insulin vermag bei Normgewichtigen und Adipösen eine Stimulation des Glucoseumsatzes zu erzielen.

Signifikante Effekte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

II.) Glucosekonzentrationseffekt

Effekte unterschiedlicher Glucosekonzentrationen des Mediums zeigen Abbildung 3 und 4. Steigerung der Glucosekonzentration des Mediums von 50 auf 800 mg/100 ml führt in allen Fällen zur Stei-

Abb. I 1-¹⁴C - GLUCOSEEINBAU IN CO₂ , GESAMTLIPIDE (TL) UND FETTSÄUREN (FA).

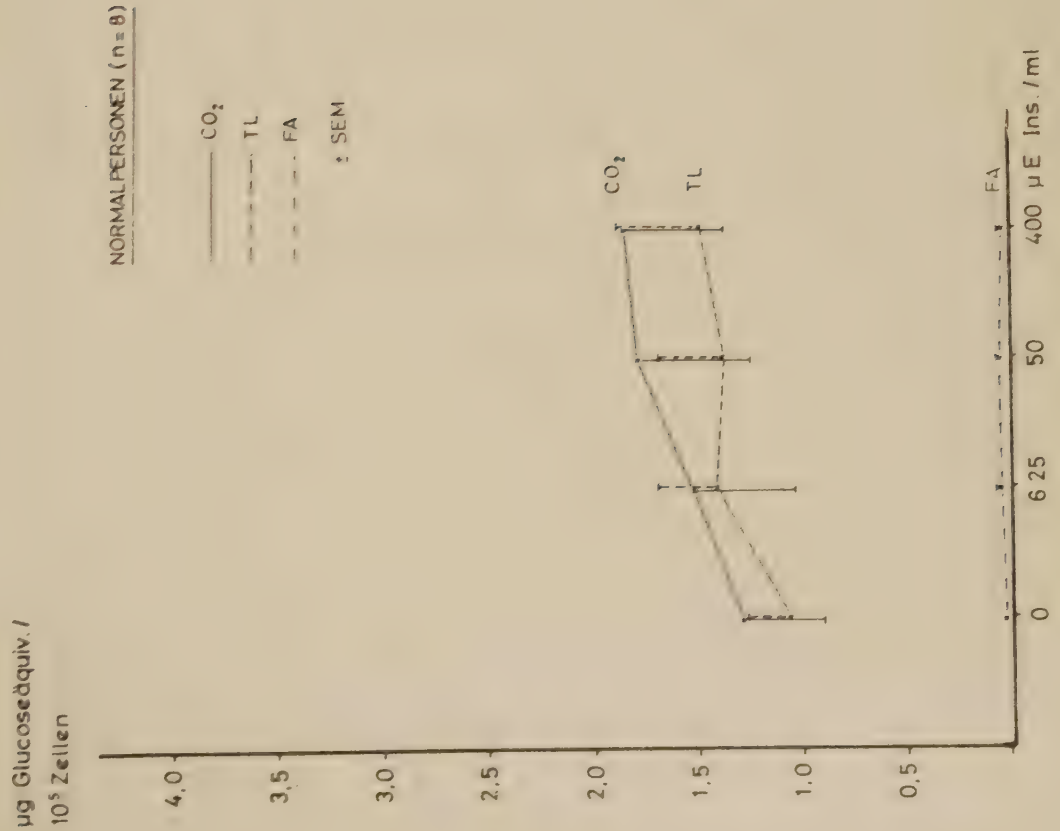


Abb. II 1-¹⁴C - GLUCOSEEINBAU IN CO₂ , GESAMTLIPIDE (TL) UND FETTSÄUREN (FA).

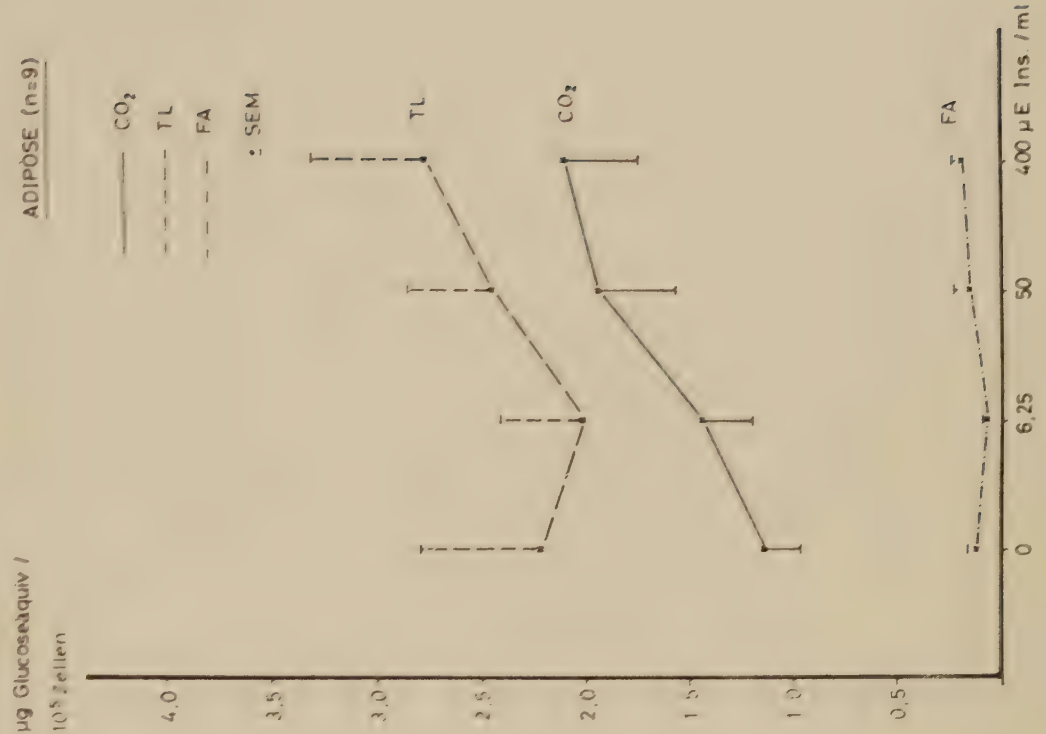


Abb III 1-¹⁴C - GLUCOSEEINBAU IN CO₂, GESAMTLIPIDE (TL) UND FETTSÄUREN (FA).

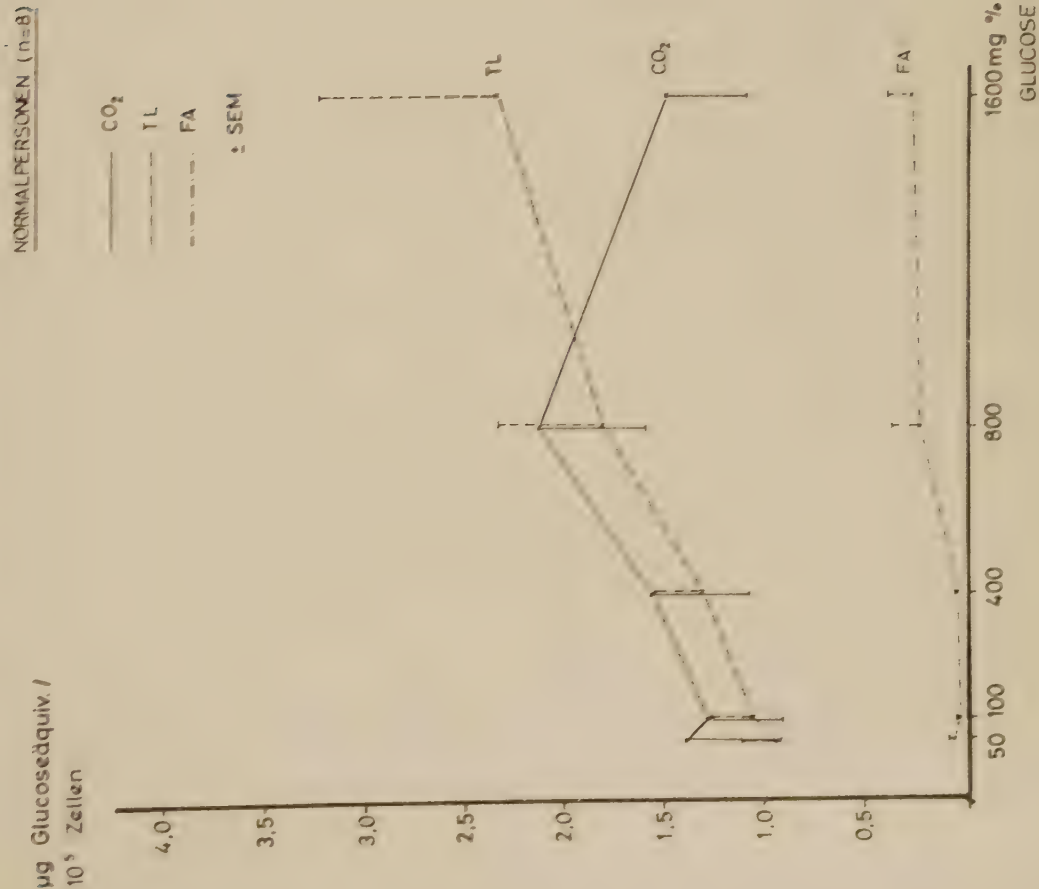
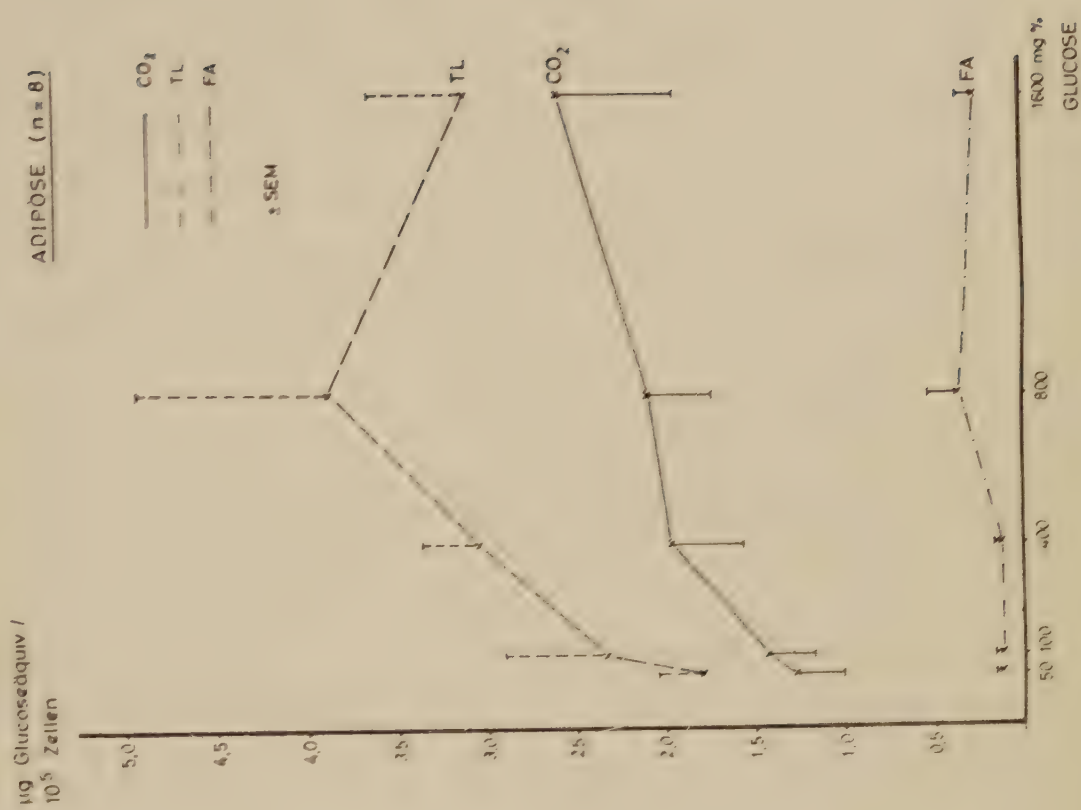


Abb IV 1-¹⁴C - GLUCOSEEINBAU IN CO₂, GESAMTLIPIDE (TL) UND FETTSÄUREN (FA).



gerung des Glucoseumsatzes. Weitere Erhöhung der Einbauraten führt zu divergierenden Ergebnissen. Bei Erhöhung der Glucosekonzentration auf 400 mg/100 ml können die bei 100 mg/100 ml + 400 pE Insulin/ml gewonnenen Werte überschritten werden, insbesondere für Gesamtlipide bei Adipösen, nicht jedoch für die CO_2 -Bildung.

III.) Insulineffekte bei unterschiedlichen Glucosekonzentrationen (Abb. 5 und 6)

Der Einfluß gesteigerter Glucosekonzentration ist auch in Insulingegenwart nachweisbar. Die relative Zunahme des Glucoseeinbaues ist bei Adipösen sowie bei Normgewichtigen für Gesamtlipide und Fettsäuren ähnlich, jedoch bei Normalpersonen für den CO_2 -Einbau deutlich vermindert. Das zuvor bei Norm- und Übergewicht beschriebene Verhältnis von CO_2 -Bildung und Lipidsynthese bleibt bei niedriger Glucosekonzentration für alle Insulinspiegel erhalten. Bei hohen Glucose- und Insulinspiegeln ist jedoch auch bei Normalpersonen die Gesamtlipidsynthese größer als die CO_2 -Bildung.

Besprechung

Als normale Kontrollen wurden nur Patienten anerkannt, deren relatives Körpergewicht 107 % nach Broca nicht überschritt. Alter, relatives Körpergewicht und mittlerer Fettzelldurchmesser sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Untersuchungen, die den basalen Glucosestoffwechsel und die Insulinempfindlichkeit des Fettgewebes bei Adipositas zum Ziele haben, führten zu widersprüchlichen Ergebnissen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ergaben im Fettgewebe Übergewichtiger sowohl eine Erhöhung des basalen Glucoseumsatzes gegenüber Normgewichtigen als auch eine Erhöhung des Glucosestoffwechsels in Insulingegenwart. Ein signifikanter Insulineffekt ließ sich für die Glucoseoxidation bereits bei 50 μ E Insulin/ml erzielen ($p < 0,01$), die Lipidsynthese wurde mit 400 μ E Insulin/ml signifikant stimuliert ($p < 0,0025$). Ein erhöhter basaler Glucoseumsatz des Fettgewebes Adipöser wurde von verschiedenen Untersuchern festgestellt (BJÖRNTORP 1966, GOLDRICK et al. 1970, KNITTLE et al. 1972, DAVIDSON 1972), von anderen jedoch nicht (SALANS et al. 1968, BRAY 1972). BJÖRNTORP (1966) fand eine erhöhte Insulinantwort des Fettgewebes Adipöser. Ein Unterschied des insulinabhängigen Glucosestoffwechsels des Fettgewebes Adipöser gegenüber dem von Normalpersonen konnte von DAVIDSON (1972) nicht gefunden werden, während SALANS et al. (1968), GRIES (1970), SMITH (1971) und HORTON et al. (1972) einen verminderten insulinabhängigen Glucosestoffwechsel bei übergewichtigen Patienten beobachteten bzw.

Abb V $1\text{-}^{14}\text{C}$ Glucoseeinbau in CO_2 , Gesamtlipide (TL) und Fettsäuren (FA), Normalpersonen $n = 8$

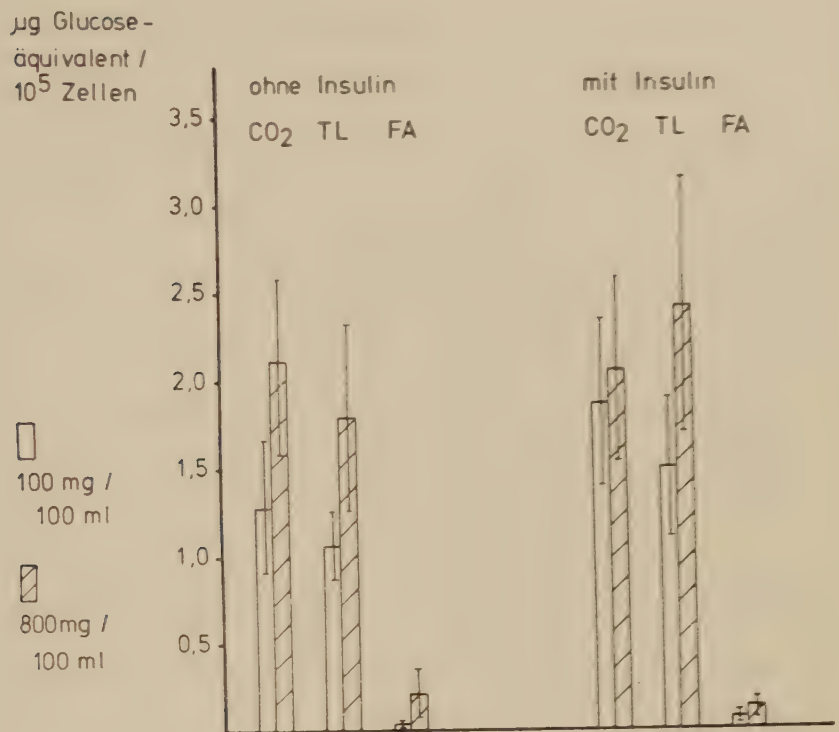
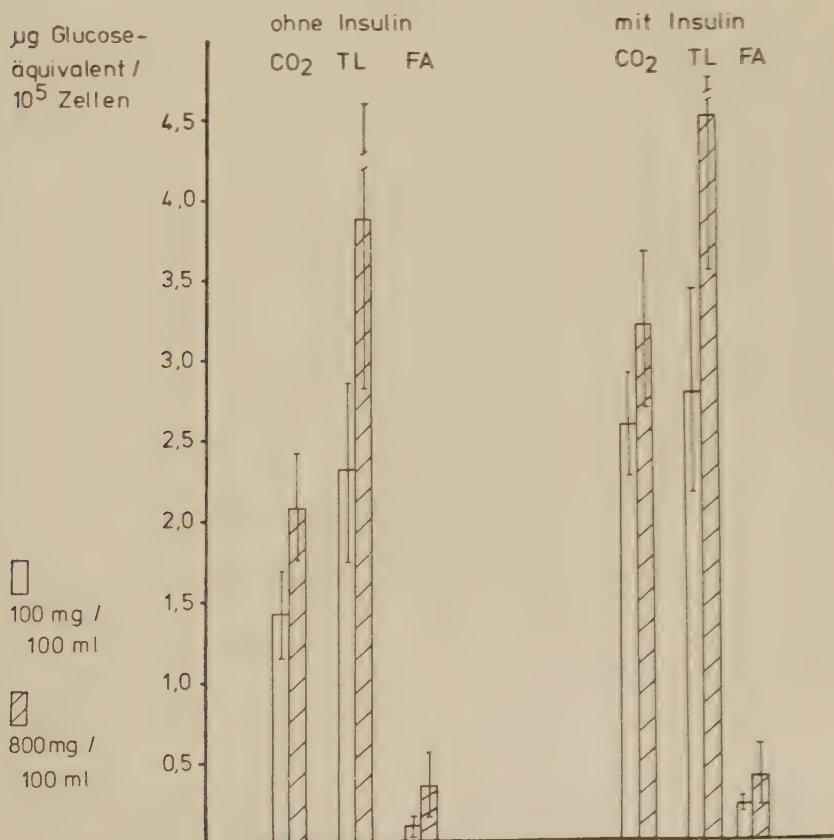


Abb VI $1\text{-}^{14}\text{C}$ Glucoseeinbau in CO_2 , Gesamtlipide (TL) und Fettsäuren (FA), Adipöse $n = 9$



keinen signifikanten Insulineffekt sahen.

Die Abhängigkeit des basalen und insulinstimulierten Stoffwechsels menschlichen Fettgewebes von der Vorerernährung wurde von SALANS et al. (1974) betont. Übereinstimmend mit seinen Ergebnissen konnte in der vorliegenden Untersuchung unter Insulineinfluß eine vermehrte Glucoseoxidation gezeigt werden, wohingegen SALANS et al. (1974) in beiden Kollektiven keinen Insulineinfluß auf die Lipidsynthese und die Fettsäurensynthese messen konnten.

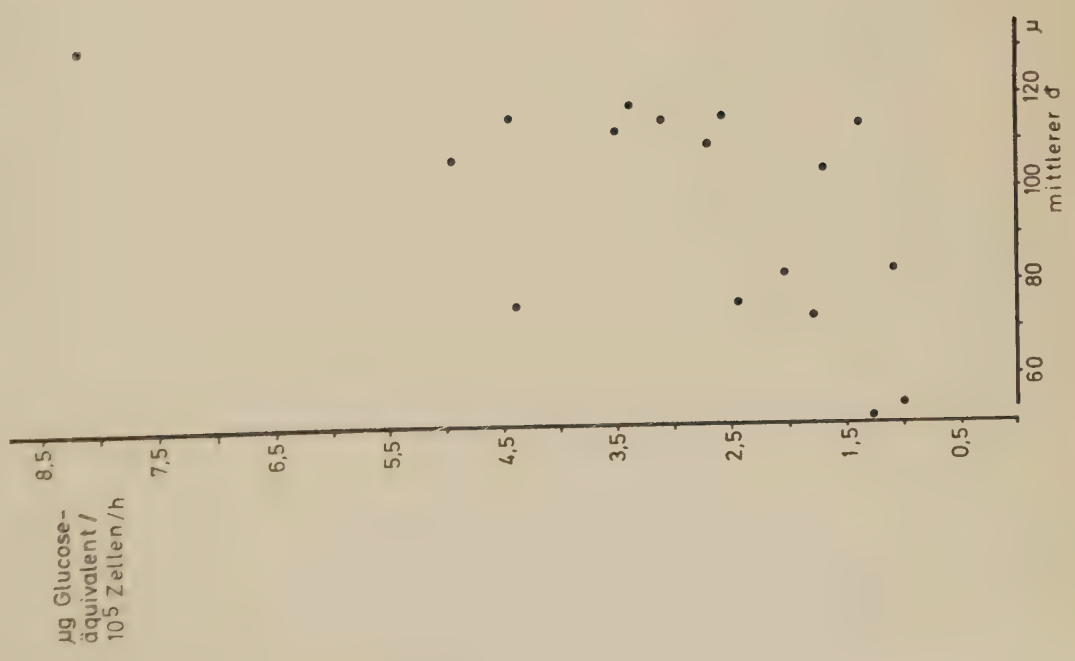
Eigenen Untersuchungen zufolge ist der basale Glucoseumsatz Adipöser in Richtung Lipidsynthese zuungunsten der Oxidation verschoben. Diese Beobachtung wurde von GRIES (1970) bereits erwähnt. Untersuchungen von SALANS et al. (1974) bestätigten ebenfalls eine Bevorzugung der Lipidsynthese bei Übergewicht, stellen aber auch hier die Abhängigkeit der Umsatzraten von der Zusammensetzung der Vorerernährung heraus. GALTON et al. (1972) fanden, daß der Rückgang der Glyceridsynthese im Hungerzustand von einer Hemmung der Glycerophosphat-Acyltransferase begleitet ist, welche wiederum durch intrazellulär vermehrt anfallende Fettsäure verursacht wird. Ein umgekehrter Effekt auf dieses Enzym mag der Bevorzugung der basalen Lipogenese Adipöser zu Grunde liegen.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Steigerung des Glucoseumsatzes bei Zunahme der Glucosekonzentration wurde auch von SALANS et al. (1974) gefunden. Untersuchungen am Fettgewebe erwachsener Schweine führten zu entsprechenden Ergebnissen (CHRISTENSEN et al.), jedoch wurde hier im Versuchsansatz eine Glucosekonzentration von 200 mg/100 ml nicht überschritten.

Sowohl der basale als auch der insulinabhängige Glucoseumsatz nehmen mit größer werdendem Fettzelldurchmesser zu. Den vorliegenden Untersuchungen zufolge erhöht sich die Insulinempfindlichkeit, je größer die Fettzelle wird (Abb. 7 und 8). An Ratten konnte ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Zellgröße und Insulinantwort gezeigt werden (SALANS et al. 1971). SALANS et al. (1974) stellten einen verstärkten Insulineffekt auf die Glucoseoxidation in kleinen gegenüber großen menschlichen Fettzellen fest. Über eine vermehrte CO_2 -Bildung in Abwesenheit von Insulin in Abhängigkeit vom Gesamtkörperfettgewebe berichteten DAVIDSON et al. (1972). Die uneinheitlichen Ergebnisse machen es wahrscheinlich, daß der Fettzelldurchmesser nicht die einzige die Insulinempfindlichkeit bestimmende Variable ist.

Die Beeinflußbarkeit des hormonabhängigen Glucosetransportes durch vermehrtes Substratangebot stellte ein weiteres Ziel der durchgeführten Untersuchungen dar. Die Insulinwirkung auf die Fettzelle konnte durch Erhöhung der Glucosekonzentration des Mediums überspielt werden; die insulinabhängige Glucoseoxidation der Fettzellen von Normalpersonen allerdings ließ sich durch vermehrtes Glucoseangebot nicht steigern. Bei hohen Glucose- und Insulinspiegeln scheint sowohl bei Adipösen als auch bei Normalpersonen die Glyceridsynthese der bevorzugte Weg des Glucosestoffwechsels zu sein. Ein Einfluß steigender Glucosekonzentration auf die CO_2 -Bildung, nicht jedoch auf die Lipogenese menschlicher Fettzellen in Insulingegenwart, ist von anderen Untersuchern beschrieben worden (SALANS et al. 1974). CHRISTENSEN et al. (1972) beobach-

Abb. VII Gesamtglucoseumsatz in Abhängigkeit vom
mittleren Fettzelldurchmesser [d]
Medium: ohne Insulin



teten an Schweinen bei steigenden Glucosekonzentrationen unter Insulineinfluß eine Zunahme der Lipidsynthese, fanden allerdings bei einer Glucosekonzentration von 200 mg/100 ml einen Rückgang der Einbauraten.

Verschiedene Untersucher hoben die Bedeutung anderer Substrate für die Lipogenese hervor. HOOD et al. (1972) fanden an Stieren eine nahezu ausschließliche Verwendung von Acetat zur Fettsäuresynthese. Weitere Arbeitsgruppen beobachteten an Ratten, daß Insulin die Lipogenese aus Acetat und Pyruvat fördern kann, ohne auf Glucosetransport oder -verwertung zu wirken (MURTHY et al. 1972, HALPERIN et al. 1971). BAUMAN et al. (1972) fanden an Ratten und Kühen nach Glucosezugabe eine Zunahme der Lipogenese aus Acetat. Die Wechselwirkungen dieser Substrate untereinander und ihre Beeinflußbarkeit durch Insulin im menschlichen Fettgewebe müssen weitere Untersuchungen zum Ziele haben.

Literaturverzeichnis

- ANTONIS, A.,
PLATT, D.S.,
THORP, J.M.:
Automated method for the colorimetric determination of acyl esters in serum. J. Lipid Res. 6, 301 (1965).
- BAUMAN, D.E.,
DeKAY, D.E.,
INGLE, D.L.,
BROWN, R.E.:
Effect of glycerol and glucose additions on lipogenesis from acetate in rat and cow mammary tissue. Biochem. Physiol., Pergamon Press, Great Britain 43 B, 479 (1972).
- BJÖRNTORP, P.:
Studies on adipose tissue from obese patients with or without diabetes mellitus. II. Basal and insulin-stimulated glucose metabolism. Acta Med. Scand. 179, 229 (1966).
- BRAY, G.A.:
Lipogenesis in human adipose tissue: Some effects of nibbling and gorging. J. Clin. Invest. 51, 537 (1972).
- CHRISTENSEN,
KIRSTEN,
GOEL, W.D.:
The influence of various glucose and insulin concentrations on in vitro lipid synthesis by adipose tissue isolated from adult pigs. Int. J. Biochem. 3, 591 (1972).
- CUPPY, D.,
CREVASSE, L.E.:
An assembly for $^{14}\text{CO}_2$ collection in metabolic studies for liquid scintillation counting. Ann. Biochem. 5, 462 (1963).
- DAVIDSON,
MAYER, B.:
Effect of obesity on insulin sensitivity of human adipose tissue. Diabetes 21, 6 (1972).
- FOLCH, J.,
LEES, M.,
SLOANE-STANLEY, G.H.:
A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. Biol. Chem. 226, 437 (1957).
- GALTON, D.J.,
WILSON, J.P.D.:
The effects of starvation on lipogenesis in human adipose tissue. Europ. J. Clin. Invest. 1, 94 (1970).
- GOLDRICK, R.B.,
McLONGHLIN, G.M.:
Lipolysis and lipogenesis from glucose in human fat cells of different sizes. Effects of insulin, epinephrine and theophylline. J. Clin. Invest. 49, 1213 (1970).

GRIES, F.A.:

Hormonal control of human adipose tissue metabolism in vitro. In: Jeanrenaud, B., and D. Hepp, Eds.: Adipose tissue. Regulation and metabolic functions. Georg Thieme, Stuttgart, p. 167 (1970).

HALPERIN, M.L.,
ROBERTSON, B.H.:

Mechanism of insulin action on control of fatty acid synthesis independent of glucose transport. Metabolism 20, 78 (1971).

HOOD, R.L.,
THOMPSON, E.H.,
ALLEN, C.E.:

The role of acetate, propionate, and glucose as substrates for lipogenesis in bovine tissues. Int. J. Biochem. 3, 598 (1972).

HORTON, E.S.,
DANFORTH, E., JR.,
SIMS, E.A.H.,
SALANS, L.B.:

Correlation of forearm muscle and adipose tissue metabolism in obesity before and after weightloss. Clin. Res. 20, 548 (1972).

KNITTLE, J.L.,
GINSBERG-FELLNER, F.G.:

Effect of weight reduction on in vitro adipose tissue lipolysis and cellularity in obese adolescents and adults. Diabetes 21, 754 (1972).

MURTHY, U.K.,
STEINER, G.:

Glucose independent stimulation of lipogenesis by insulin. Am. Jour. Physiology. 222, 983 (1972).

SALANS, L.B.,
BRAY, G.A.,
CUSHMAN, S.W.,
DANFORTH, E., JR.,
GLENNON, J.A.,
HORTON, E.S.,
SIMS, E.A.H.:

Glucose metabolism and the response to insulin by human adipose tissue in spontaneous and experimental obesity. Effect of dietary composition and adipose cell size. Jour. Clin. Invest. 53, 848 (1974).

SALANS, L.B.,
DOUGHTERTY, J.W.:

The effect of insulin upon glucose metabolism by adipose cells of different size. Jour. Clin. Invest. 50, 1399 (1971).

SALANS, L.B.,
KNITTLE, J.L.,
HIRSCH, J.:

The role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensitivity in the carbohydrate intolerance of human obesity. J. Clin. Invest. 47, 153 (1968).

- SMITH, U.:
Effect of cell size on lipid synthesis
by human adipose tissue in vitro.
J. Lipid Res. 12, 65 (1971).
- STEINER, G.,
CAHILL JR., G.F.:
Brown and white adipose tissue meta-
bolism in cold-exposed rats.
Am. J. Physiol. 207, 840 (1964).
- STEINER, G.,
CAHILL JR., G.F.:
Brown and white adipose tissue meta-
bolism response to norepinephrine and
insulin.
Am. J. Physiol. 211, 1325 (1966).
- UMBREIT, W.,
BURRIS, R.H.,
STAUFFER, J.F.:
Manometric techniques. 3 RD
ED, Burgess, Publishing-Company,
Minneapolis, U.S.A., p. 149 (1957).
- ZINDER, O.,
ARAD, R.,
SHAPIRO, B.:
Effect of cell size on the metabolism
of isolated fat cells.
Israel J. Med. Sci. 3, 787 (1967).

Tabelle 1: Gesamtglucosemetabolismus ($\mu\text{g Glucose}/10^5 \text{ Zellen}/60 \text{ min}$), prozentualer Anteil des Einbaus in Kohlendioxyd (CO_2), Gesamtlipide (TL) und Fettsäuren (FA), basal und unter Stimulation mit $400 \mu\text{E Insulin}/\text{ml}$ sowie Insulineffekt (Anstieg über den Basalwert) bei normgewichtigen Kontrollen und adipösen Personen.

Normale Kontrollen ($n = 8$)

	basal		400 $\mu\text{E Ins.}/\text{ml}$		Insulineffekt	
	$\mu\text{g}/10^5 \text{ Zellen}$	%	$\mu\text{g}/10^5 \text{ Zellen}$	%	$\mu\text{g}/10^5 \text{ Zellen}$	%Anstieg
Gesamt	2,372 $\pm 0,591$	100	3,423 $\pm 0,899$	100	1,15 $\pm 0,83$	133 ± 72
CO_2	1,283 $\pm 0,384$	54 ± 16	1,867 $\pm 0,484$	55 ± 14	0,56 $\pm 0,4$	167 $\pm 60^*$
TL	1,057 $\pm 0,196$	45 ± 8	1,501 $\pm 0,394$	44 ± 11	0,62 $\pm 0,66$	136 $\pm 47^*$
FA	0,032 $\pm 0,011$	1 $\pm 0,4$	0,055 $\pm 0,021$	2 $\pm 0,6$	0,04 $\pm 0,04$	244 $\pm 341^*$
$\bar{x} \pm \text{SEM}$					$\bar{x} \pm \text{SD}$	

Adipöse ($n = 9$)

	basal		400 $\mu\text{E Ins.}/\text{ml}$		Insulineffekt	
	$\mu\text{g}/10^5 \text{ Zellen}$	%	$\mu\text{g}/10^5 \text{ Zellen}$	%	$\mu\text{g}/10^5 \text{ Zellen}$	%Anstieg
Gesamt	3,468 $\pm 0,79$	100	5,032 $\pm 0,951$	100	1,57 $\pm 0,97$	145 ± 62
CO_2	1,143 $\pm 0,172$	33 ± 5	2,1 $\pm 0,37$	44 ± 7	0,96 $\pm 0,89$	191 $\pm 65^*$
TL	2,211 $\pm 0,574$	64 ± 17	2,753 $\pm 0,534$	55 ± 11	0,54 $\pm 0,38$	145 $\pm 58^*$
FA	0,114 $\pm 0,044$	3 ± 1	0,179 $\pm 0,047$	4 ± 1	0,14 $\pm 0,17$	159 $\pm 70^*$
$\bar{x} \pm \text{SEM}$					$\bar{x} \pm \text{SD}$	

Tabelle 2: Signifikanz des Insulineffektes auf den Glucoseeinbau in Kohlendioxyd (CO_2), Gesamtlipide (TL) und Fettsäuren (FA) bei normalen Kontrollen und adipösen Personen.

Die Signifikanz wurde durch t-Test für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben ermittelt, angegeben wird p.

a) Normgewichtige Kontrollen (n = 8)

Glucose mg/100 ml	Insulin $\mu\text{E}/\text{ml}$	CO_2	TL	FA
100	6,25	$< 0,2$	$< 0,01^+$	$< 0,15$
	50	$< 0,01^+$	$< 0,05^+$	$< 0,05^+$
	400	$< 0,0025^+$	$< 0,05^+$	$< 0,05^+$
800	400	$< 0,1$	$< 0,0025^+$	$< 0,15$

b) Adipöse (n = 9)

Glucose mg/100 ml	Insulin $\mu\text{E}/\text{ml}$	CO_2	TL	FA
100	6,25	$< 0,1$	$< 0,2$	$< 0,15$
	50	$< 0,01^+$	$< 0,2$	$< 0,15$
	400	$< 0,005^+$	$< 0,0025^+$	$< 0,2$

c) Adipöse 1 Std. nach 50 g Glucose p.o. (n = 4)

Glucose mg/100 ml	Insulin $\mu\text{E}/\text{ml}$	CO_2	TL	FA
100	400	$< 0,0005^+$	$< 0,05^+$	$< 0,15$
800	400	$< 0,005^+$	$< 0,2$	$< 0,1$

Tabelle 3: Alter, relatives Körpergewicht nach Broca, mittlerer Fettzelldurchmesser und Gesamtglucoseumsatz bei normalen und adipösen Personen.

a)

Normalpersonen (n = 8)

Alter	relatives Körpergewicht %	mittlerer $\bar{d}$ (μ)	Gesamtglucoseumsatz (μg Glucoseäquivalent/ 10^5 Zellen)	
			basal	400 μE Ins./ml
43	101	81,3	2,047	2,506
21	97	50,6	1,258	1,973
25 *	107	106,2	4,948	7,866
26	101	75,1	4,376	5,010
23	100	75,2	2,445	3,317
26	84	53,7	0,999	0,980
32	93	82,3	1,092	2,321
23	86	72,3	1,772	2,974

b)

Adipositas (n = 9)

Alter	relatives Körpergewicht %	mittlerer $\bar{d}$ (μ)	Gesamtglucoseumsatz (μ g Glucoseäquivalent/ 10^5 Zellen)	
			basal	400 μ E Ins./ml
24	132	112,3	3,501	4,497
28	> 220	115,1	2,569	4,998
20	180	109,2	3,097	4,546
24	149	113,3	1,389	3,254
29	160	109,1	2,700	3,498
19	130	103,7	1,704	3,001
24	138	114,8	4,443	8,122
34	204	117,4	3,387	4,183
39	184	130,1	8,166	9,005

Adipöse mit 50 g (n = 4)Glucose p.o.

16	136	102,0	4,169	5,915
24	137	108,7	4,616	8,818
33	151	112,1	3,374	4,861
37	163	114,6	3,685	4,050

L e b e n s l a u f

Ich, Diethard Löhren, wurde am 27.8.1946 als Sohn des Zahnarztes Dr. Hanns Löhren und seiner Ehefrau Hilde geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule legte ich 1966 die Reifeprüfung am Städt. Gymnasium in Langenberg/Rhld. ab. Anschließend ein Semester naturwissenschaftliches Studium an der Universität Münster. Im Wintersemester 1966/67 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf. Nachdem ich das Studium ein Jahr lang wegen Krankheit unterbrechen mußte, bestand ich im Sommer 1973 das Medizinische Staatsexamen. 1972 begann ich mit dem experimentellen Teil meiner Doktorarbeit an der II. Medizinischen Klinik in Düsseldorf. Die Medizinalassistentenzeit leistete ich an der II. Medizinischen Klinik Düsseldorf und am Krankenhaus Ev. Stift St. Martin in Koblenz ab. Meine Approbation als Arzt erhielt ich im Januar 1975. Seit dem 1. Januar 1975 bin ich als Wissenschaftlicher Angestellter am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg tätig.

